Lane Medical Library

Aus der II. med. Klinik der Charité, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann).

Veränderungen an Leber und Gallenblase als Folgen toxischen Eiweißzerfalls.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Gottlob Knittel,
aus Schönbrunn

Tag der Promotion: 1. August 1929

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

12

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. v. Eicken
Referenten: Prof. Dr. Kauffmann,
Prof. Dr. v. Bergmann.

Meinen lieben Eltern.

Immer mehr stellt es sich heraus, daß für die Entstehung zahgreicher krankhafter Erscheinungen, die heute im allgemeinen noch als die Wirkung spezifischer Keime und spezifischer Gifte im Organismus angesehen werden, auch die beim Zerfall körpereigenen Gewebes freiwerdenden Stoffe eine hervorragende Rolle spielen. Treten z. B. im Anschluß an einen lokalen bakteriell bedingten Entzündungsprozeß an anderen, vom primären Entzündungsgebiet entfernten Organen Veränderungen auf, so ist es, obwohl dies auch in der experimentellen Pathologie heute noch vielfach so geschieht, unrichtig, diese allein als Wirkung durch die Blutbahn verschleppter Keime oder deren Toxine anzusprechen, die im primären Entzündungsgebiet infolge des örtlichen Gewebszerfalles entstehenden Stoffe dagegen zu vernachlässigen. Es ist z. B. kürzlich noch eine Arbeit erschienen von Fr. Meyer, die ich als Beispiel anführen möchte. Dieser Autor hat Kaninchen Streptokokkengift unter die enthaarte Bauchhaut injiziert. Nach 24 Stunden stellte er an der Injektionsstelle „starkes Oedem mit schneller zentraler Nekrosenbildung" fest. Mikroskopisch fand er „große Massen nekrotischen Gewebes, das durch eine fibrinös-zellige Entzündung umgrenzt ist". Er fand nun bei diesen Tieren histologische Veränderungen an verschiedenen Organen, z. B. am Herzmuskel und an der Leber. Bei der Beurteilung dieser Befunde wird gesagt: „Aus diesen Befunden ergibt sich, da die Tiere nach 2—3 Wochen unter Fieber, Abmagerung und schwerer Anaemie ohne Bakterien zugrunde gehen, die Giftwirkung des injizierten Toxins". Sicher wird man die Bedeutung des in diesen Versuchen Meyers von außen in den Körper eingeführten spezifischen Giftes nicht völlig leugnen. Aber ebensowenig geht es an, die im Bereich des starken Oedems und der Nekrosen entstehenden Zellzerfallsprodukte in den über mindestens 2—3 Wochen sich hinziehenden Versuchen völlig unerwähnt und unberücksichtigt zu lassen. Diese letzteren blut-

fremden Stoffe, besonders die N-haltigen, sind vielmehr, wie die Symptome nach Verbrennung, nach der Einwirkung von Lichtstrahlen, nach traumatischer Gewebszertrümmerung (Pfeiffer u. a.), nach sterilen Operationen oder auch der Symptomenkomplex der Trypsinvergiftung (v. Bergmann und Gulecke) lehren, imstande, die mannigfachsten Veränderungen im Körper hervorzurufen. Im Einzelfalle eines natürlichen Krankheitsgeschehens ist ihre Anteilnahme an den Veränderungen, die der Gesamtorganismus und einzelne Organe erleiden, freilich nur schwer zu erkennen. Denn bei einem infektiösen Prozeß wird sowohl für die Allgemeinerscheinungen als auch für die vom Krankheitsmittelpunkt entfernten Organveränderungen immer beides in Rechnung zu stellen sein: Bakterien- bezw. Toxinwirkung einerseits, Wirkung von Zellzerfallsprodukten andererseits. Und doch muß auch hier trotz der bestehenden engen Beziehungen eine grundsätzliche Trennung ebenso angestrebt werden, wie sie für 2 andere, ebenfalls fast regelmäßig vereint zu beobachtende Erscheinungen, nämlich Fieber und Infektion, auf Grund immer zahlreicherer Befunde heute bereits eindeutiger als früher durchzuführen ist.

Zu den Wirkungen, die die Zerfallsprodukte körpereigener Zellen, unter ihnen in erster Linie wohl „unphysiologische“ Eiweißabbauprodukte und auch proteolytische Fermente, im Organismus entfalten können, gehören zahlreiche bekannte Symptome: Aenderungen der Körpertemperatur, des Blutbildes (nicht nur des weißen, sondern auch des roten bis zur schwersten Anaemie), der physikalischen Struktur des Blutplasmas, toxischer Eiweißzerfall und Abmagerung bis zur proteinogenen Kachexie, Aenderund der Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber nachfolgenden schädigenden Einflüssen, seien diese nun bakterieller oder abakterieller Natur. Es sei hier nur an die vorbereitende Rolle erinnert, die blutfremden Eiweißkörpern und ihren Spaltprodukten z. B. für die „Haftung“ und die krankheitserregende Wirkung spezifischer Keime zukommt. Darüber hinaus gewinnen aber die körpereigenen Zellzerfallsprodukte noch dadurch eine besondere Bedeutung, als sie auch zu verschiedensten, oft pathologisch-anatomisch nachweisbaren Organveränderungen führen können: Sehe ich hier ab von den Veränderungen, die die Milz, der gesamte lymphatische Apparat und besonders die Elemente

des reticulo-endothelialen Systems im Zusammenhang mit der Verarbeitung dieses blutfremden Materials erfahren, so finden wir bekanntlich in der Leber bei den mannigfachsten Erkrankungen, wenn wir von den selteneren herdförmigen Blutungen absehen, außerordentlich häufig Parenchymveränderungen im Sinne peripherer und zentraler Verfettung oder Nekrosen. Eine wie große Rolle für die Entstehung derartiger Veränderungen neben anderen Voraussetzungen (Kohlehydratmangel) Eiweißabbauprodukten zukommt, ist besonders in den wertvollen Arbeiten von Fischler, neuerdings wieder in einer gemeinsamen Arbeit mit Hjaerre, gezeigt worden. Kein Zweifel, daß für die Veränderungen anderer Organe (Niere, Haut, Gelenke, Gehirn, Magen) gleiche Zusammenhänge gelten. In der Literatur ist zwar bereits vielfach auf solche Beziehungen hingewiesen worden, aber man kann nicht sagen, daß sie in unserem ärztlichen Denken die Berücksichtigung finden, die sie verdienen.

So hat denn auch Pfeiffer, der unter den verschiedensten Bedingungen das Bild der „Eiweißzerfallsvergiftung" studierte, mit Recht noch kürzlich darauf hingewiesen, daß die den verschiedenartigsten krankhaften Vorgängen gemeinsamen Symptome und Veränderungen, die offenbar Folgen krankhaft gesteigerten Eiweißunterganges darstellen und somit im wesentlichen als unspezifische Erscheinungen charakterisiert werden müssen, heute noch nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit untersucht worden sind. Das gilt nicht nur für die mannigfachen Veränderungen im Blut, sondern ganz besonders für die oben angedeuteten Veränderungen einzelner Organe.

So schien es lohnend zu sein, der Bedeutung körpereigener Zellzerfallsprodukte für das Auftreten gewisser Organveränderungen genauer nachzusehen. Prof. Fr. Kauffmann, dem ich die Anregung zu der vorliegenden Arbeit verdanke, wird an anderer Stelle über die Befunde am Magen berichten, die bei der sogleich zu schildernden Versuchsanordnung beobachtet wurden. Im folgenden soll über die Veränderungen an der Leber berichtet werden, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Veränderungen, die in einem Teil der Fälle, freilich nicht in allen, auch an der Gallenblase festgestellt wurden. Alle diese Veränderungen sind offenbar nicht anders als als Folgen der sogen. Eiweißzerfallstoxikose aufzufassen.

Pfeiffer selbst hat die pathologisch-anatomisch nachweisbaren Organveränderungen bereits in den Rahmen seiner Betrachtungen gezogen. Am bekanntesten sind seine Befunde an den Nebennieren. Die Veränderungen an anderen Organen dagegen hat er nur in großen Zügen angedeutet. Auch hinsichtlich der Leber beschränkt er sich in seinen Arbeiten auf kurze Angaben: Verfettung, Hyperaemie der Leber, an anderer Stelle werden auch seltene Nekrosen der Leber erwähnt.

Andere Organveränderungen als Folge von Zerfallsprodukten körpereigenen Gewebes sind schon seit langem bekannt. Ich erinnere nur an die oft ausgedehnten Haemorrhagien des Magendarmkanals, die im Tierexperiment und auch beim Menschen nach ausgedehnten Hautverbrennungen beobachtet werden. Ueber die Ursachen dieser und anderer Veränderungen nach Hautverbrennungen hat man sich freilich lange Zeit hindurch gestritten. Heute darf es aber wohl als sichergestellt erachtet werden, daß diese Symptome auf die Einwirkung von giftig wirkenden chemischen Stoffen zu beziehen sind, die im verbrühten Hautbezirk entstehen und in die Blutbahn resorbiert werden. Allerdings kennen wir diese Stoffe heute im einzelnen noch nicht. Vielleicht handelt es sich um Substanzen, die dem Histamin nahe stehen. Abel und Kubota haben nachgewiesen, daß diese Substanz ein Zerfallsprodukt aller Gewebe darstellt. Es stammt offenbar aus dem Histidin. Ferner wird aber auch an cholinartige Stoffe gedacht oder auch an solche, die dem Tyrosin nicht ferne stehen.

Im einzelnen habe ich meine Untersuchungen in 3 verschiedenen Versuchsreihen durchgeführt.

Anfängliche Versuche mit subkutanen Trypsininjektionen gab ich wegen Dosierungsschwierigkeiten bald auf, und ging zu einem pflanzlichen trypsinverwandten Ferment über, das z. B. zu experimentellen Entzündungsstudien bereits wiederholt Verwendung gefunden hat, nämlich dem Papajotin. In einer ersten Serie von Hunden habe ich also durch subcutane Injektionen einer Papajotinlösung örtliche Zerfallsherde körpereigenen Gewebes hervorgerufen. In einer 2. Versuchsserie wurde den Hunden ein Terpentinabszeß appliziert durch subcutane Injektion von 2 ccm Terpentin. In einer 3. Versuchsreihe schließlich wurde ebenfalls Hunden die rasierte Rückenhaut mehrfach mit Höhensonne so bestrahlt, daß

deutliche entzündliche Hyperaemie und entzündliches Oedem im bestrahlten Hautbezirk entstand. Durch Wiederholung der Bestrahlung wurde für die Aufrechterhaltung der entzündlichen Veränderungen an der Rückenhaut Sorge getragen. Die sterilen Abszesse, die durch Terpentin bezw. durch Papajotin erzeugt wurden, stellten dann ebenso wie die durch Höhensonnenbestrahlung entzündlich veränderte Rückenhaut das Quellgebiet der Eiweißzerfallsvergiftung meiner Versuchstiere dar.

Beim Papajotin handelt es sich um eine Substanz, die in der experimentellen Pathologie bereits mehrfach Anwendung gefunden hat.

Die ältesten Tierexperimente mit Papajotin, einem Ferment aus dem Saft des Melonenbaumes (Carica Papaya) — auch kurz Papain genannt —, stammen von Roßbach aus dem Jahre 1883, der den Einfluß in beträchtlichen Mengen verfütterten Papains bei verschiedenen Versuchstieren studierte. Subkutane Einspritzungen von Papajotin-Lösungen, die mit Carbolsäure desinfiziert oder durch Erhitzen auf 65° sterilisiert wurden, riefen bei kleinen Gaben (bis 0,05 gr) nur örtliche Erscheinungen hervor, indem an der Injektionsstelle eine Verdauungserweichung des subcutanen Gewebes eintrat. Bei größeren Gaben (0,1 — 1,0 gr pro Tier) schrumpfte die Cutis, die Haare fielen aus, das Gewebe wurde „schwarz“ und verfiel der trockenen Mumifikation. Roßbach glaubte, daß die gelegentlichen Allgemeinwirkungen, die er bei seinen Tieren beobachtete, Folgen der ausgedehnten Hautzerstörung waren. Das Papain selbst hielt er für völlig ungiftig, da nach seiner Ansicht bei subcutaner Injektion das Ferment überhaupt nicht oder nur in Spuren in den allgemeinen Kreislauf gelangen sollte. Windmüller, der als nächster in Deutschland den Versuchen von Roßbach nachgegangen ist, untersuchte wiederum die Wirkung des Papains bei subkutaner Einverleibung (als Versuchstiere dienten: Frösche, Meerschweinchen und Kaninchen). Außerdem verabfolgte er mehreren Hunden das Papain intravenös. Als wichtigstes Ergebnis der Experimente Windmüllers wären hier Veränderungen an den Schallblasen der Frösche sowie am Magen-Darmkanal (stärkere Rötung der Schleimhaut, bisweilen Blutaustritte) zu nennen. Mikroskopische Untersuchungen der Leber werden nicht erwähnt. An den Injektionsstellen der Tiere fand er

die schon von Roßbach beschriebenen Veränderungen, die in einem lokalen Oedem, in Verdauung des Unterhautzellgewebes, in Haarausfall und trockener Mumifikation bestehen.

Ehrenreich, der ebenfalls mit Papajotin arbeitete und den Versuch machte, Kaninchen gegen Papajotin zu immunisieren, gab das Ferment seinen Tieren teils subkutan, teils intraperitoneal. Da er von anderen Fragestellungen ausging, hat er sich bei den Sektionen der Tiere nur auf die kurze Angabe beschränkt, daß sich bei subkutaner Injektion keinerlei Veränderungen an den inneren Organen nachweisen ließen, während bei der intraperitonealen Applikation sich stets eine Reihe von alten und einige frische Blutungen im Peritoneum sowie an der Magenserosa fanden. Ganz ähnlich lauten die Befunde von Achalme, der sich dieselbe Fragestellung wie Ehrenreich vorlegte und in seinen vergeblichen Immunisierungsversuchen nachwies, daß das Papajotin zwar ein trypsinähnliches Ferment darstellt, sich aber in biologischer Hinsicht verschieden von ihm verhält, da das von ihm erzeugte Antitrypsin auf den Ablauf der Papajotinverdauung keinen Einfluß zeigte. Auch Pozerski hat in seinen Experimenten mit Papajotin keine verwertbaren pathologisch-anatomischen Befunde gebracht. Dasselbe ließe sich auch über die Arbeiten von Seligmann und von Steinitzer sagen.

Was nun etwaige Leberveränderungen als Folge von Terpentinabszessen betrifft, so hat Naumann, der auf Veranlassung von Payr bei Hunden subkutane sterile Terpentinabszesse anlegte, um, wie er sich ausdrückt, „eine Resistenzerhöhung des Bauchfells gegenüber postoperativen Adhaesionen“ zu erzielen, bei den Sektionen seiner Tiere Parenchymschädigungen von Leber und Niere nicht feststellen können. Er hält daher die Behandlung mit Terpentinabszessen für völlig ungefährlich, da seiner Ansicht nach nie Nebenwirkungen von Seiten der inneren Organe zu beobachten waren. In demselben Sinne sprechen sich auch Pohl und Kunkel aus. Sie halten die aetherischen Oele im allgemeinen und unter ihnen ganz besonders das Terpentinöl sowohl bei subkutaner als auch bei peroraler Applikation für völlig ungefährlich. Auch Wendt und Weyrauch haben in ihren Untersuchungen mit Terpentinabszessen über keinerlei Organschädigungen bei Hunden zu berichten.

Ich hebe diese negativen Befunde hier hervor, weil ich bei meinen Hunden, die mit Terpentinabszessen behandelt wurden, über recht ausgepägter Leberveränderungen berichten werde.

Auch hinsichtlich der Wirkungen von Höhensonnenbestrahlungen der Haut auf innere Organe finden sich trotz zahlreicher experimenteller Arbeiten nur spärliche Angaben. Politzer, der im Handbuch von Hausmann und Volk, in dem Kapitel „die morphologischen, lichtbewirkten Veränderungen normaler und erkrankter Gewebe" die neuesten Ergebnisse zusammenfaßt, bestreitet überhaupt die Möglichkeit sowohl der direkten als auch der indirekten Organschädigung, da er, auf der Vorstellung fußend, daß die direkte Lichtwirkung kurzwelliger Strahlenbezirke in der Haut höchstens eine Tiefe von 0,5 bis 1 cm erreiche — was auch mit den Angaben anderer Forscher übereinstimmt (Jansen, Keller u. a.) —, die Möglichkeit der Organschädigung von vornherein ablehnt; über die Möglichkeit der indirekten Organschädigungen durch den von den kurzwelligen Strahlen bewirkten Gewebszerfall besitzt er anscheinend keine Erfahrungen. Er hält auch ihr Zustandekommen auf Grund der Literaturangaben für unwahrscheinlich.

Gassul nimmt direkte Organschädigungen durch Tiefenwirkung an, da er nach langdauernder (bis zu 24 Stunden im Ganzen) Bestrahlung von enthaarten Mäusen mit Höhensonne an Milz, Leber und Niere wiederholt Hyperäemie, Extravasate, Zellinfiltrationen und Nekrosen fand. Andere wieder, wie Nathan und Sack, die diese Befunde bestätigen, glauben die Möglichkeit der direkten Tiefenschädigungen durch Höhensonne auf Grund der experimentell erhärteten geringen Penetrationskraft der kurzwelligen Strahlen (0,5 bis höchstens 1 mm Hautdicke) ohne weiteres ablehnen zu können. Sie rechnen vielmehr damit, daß die beobachteten Organveränderungen als Folge des durch die Strahlen am Orte der Einwirkung hervorgerufenen Gewebszerfalls aufzufassen wären. Marg. Levy, die ebenfalls Mäuse mit Höhensonne bestrahlte, und die ihr Augenmerk vor allem auf die dabei aufgetretenen Milzveränderungen richtete, berichtet, daß bei kurz dauernder Bestrahlung (10 Minuten bis 2 Stunden in 50 cm Hautabstand) regelmäßig eine Hyperaemie der parenchymatösen Organe auftrat. Mikroskopische Untersuchungen der Leber ergaben

nur Hyperaemie. Bei länger dauernder Bestrahlung (von 14 bis 56 Stunden im ganzen) fand Levy bei ihren Versuchstieren wiederum eine auffallend starke Hyperaemie der Leber und Milz. Sie untersuchte in diesen Fällen die Milz auch mikroskopisch, an der ihr schon makroskopisch die starke Vergrößerung des Organs aufgefallen war, und fand in mikroskopischen Schnitten der Milz eine „enorme" Hyperaemie der Pulpa, extravasale Blutungen und eine beträchtliche Vermehrung der normalerweise nur vereinzelt vorkommenden Riesenzellen. Die mikroskopischen Befunde an der Leber bestanden in „regellos intraacinär gelegenen Rundzelleninfiltrationen, in Blutungen und Nekrosen". Eine befriedigende Erklärung für das Zustandekommen dieser Veränderungen konnte Levy nicht geben. Sie glaubt nur aus ihren Befunden den Schluß ziehen zu können, daß eine direkte Beeinflussung innerer Organe durch ultraviolette Strahlen, wenigstens beim Tier, möglich ist.

Ehe ich zu der Schilderung meiner eigenen Versuchsergebnisse übergehe, sei noch über die Allgemeinerscheinungen berichtet, die bei den Tieren unter dem Einfluß der Vorbehandlung beobachtet werden konnten: Die Tiere wurden 2mal täglich gemessen. Dabei wurde festgestellt, daß meist an dem Tage, der der Terpentin- bezw. Papajotininjektion oder der Höhensonnenbestrahlung folgte, Fieber auftrat. Die Temperatursteigerung betrug 1—1½ Grad. Diese Temperaturen hielten 3—4 Tage an, um dann wieder abzuklingen. Bei den Höhensonnentieren, bei denen die Bestrahlung mehrere (2—3) Tage hintereinander wiederholt wurde, hielt das Fieber länger an. Dabei fraßen die Tiere gut, nahmen freilich an Gewicht langsam ab. Wurden die Injektionen mehrfach wiederholt, so erreichte die Abmagerung oft beträchtliche Grade, das Fell der Tiere wurde struppig.

Um einen weiteren Anhaltspunkt für die Schwere des allgemeinen Krankheitszustandes zu gewinnen, habe ich auch die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen verfolgt. Vor der Vorbehandlung fand ich für sie Werte, die mit denen anderer Autoren gut übereinstimmten. Ich selbst fand Zeiten, die zwischen 13 und 8½ St. gelegen sind. Unter dem Einfluß der Vorbehandlung nahm die Senkungsgeschwindigkeit beträchtlich zu, es wurden Werte bis zu 15 Minuten nach Linzenmeier beobachtet.

In einzelnen Fällen habe ich auch die Leukocytenzahlen im Blut verfolgt. Es kam hierbei stets zu einer mäßigen Leukocytose. Gleichzeitig nahm die Zahl der roten Blutkörperchen ab, ebenso der Haemoglobingehalt des Blutes.

1. Vorbehandlung mit Papajotin.

In der ersten Serie unserer Versuche, die 10 ausgewachsene Hunde umfaßt, ging ich, wie schon erwähnt, mit subkutanen Papajotininjektionen vor. Ich verwandte das käufliche Papajot. pur. Merck, von dem wir jedesmal kurz vor der Injektion eine frische Lösung herstellten. Da es darauf ankam, in einer kleinen Flüssigkeitsmenge möglichst viel wirksame Substanz zu injizieren, wurde jedesmal auf 10 gr steriler physiologischer Kochsalzlösung 1 gr Pap. pur. verabreicht. Eine vollständige Lösung des Papajot. war in dieser Konzentration nicht zu erzielen, was für unsere Versuche auch nicht wichtig erschien, da wir auf eine genaue Dosierung des Mittels verzichten konnten, indem es ja nur darauf ankam, einen Eiweißzerfallsherd zu erzielen, der sich ja auch bei exeprimentellem Vorgehen auf anderem Wege (etwa beim Verbrühen) auch nicht schärfer dosieren läßt.

Um aber eine annähernd gleichmäßige Dosierung in der Hand zu haben, schuttelte ich die Aufschwemmung 1:10 vor dem Gebrauch jedesmal kräftig durch und injizierte dann sofort, sodaß man, um eine Zahl für meine Dosierung anzugeben, von einer 10%igen Aufschwemmung unseres Mittels sprechen könnte. Da in der Regel 5 ccm von dieser Aufschwemmung dem Tier injiziert wurden, so wären das etwa 0,5 gr Papajotin pro Tier und pro Injektion.

Die Injektion erfolgte stets unter die Rückenhaut. Da wir die Beobachtung gemacht hatten, daß sich die Tiere die nach den Injektionen auftretenden Erweichungsherde aufbissen, bemühte ich mich, die Injektionen an Stellen zu geben, die für die Hunde mit dem Maul schwerer zu erreichen waren. Wir gaben deshalb die Injektionen am Rücken zwischen den Schulterblättern der Vorderbeine. Doch war es nicht immer möglich, die Erweichungsherde an einer bestimmten Stelle zu lokalisieren, da sie die Neigung hatten, unter der Haut nach den abhängigen Partien zu „verrutschen“.

Die Injektionen waren offenbar schmerzhaft, da die Tiere meist kurz nach der Injektion (oft schon nach 5 Minuten) unruhig wurden, im Käfig auf und ab liefen, zu jaulen anfingen, sich die Injektionsstelle aufzubeißen versuchten. Die Schmerzen hielten in der Regel 1—1½ Stunden an, da die Hunde gewöhnlich bei den Temperatur-Messungen, die wir regelmäßig 1 Stunde nach der Injektion vornahmen, sich meist wieder beruhigt hatten, fraßen, sich streicheln ließen, und zunächst keine ernsteren Allgemeinerscheinungen boten. Nach 3—4 Stunden im Anschluß an die Injektion traten an der Injektionsstelle heftige Schwellungen auf, die stark druckempfindlich waren, die Haut über der Injektionsstelle und das darunter gelegene Gewebe war blutig durchtränkt, die Haare darüber ließen sich in Büscheln ausziehen. Schon am nächsten Tage war diese Schwellung in der Regel erweicht, die Erweichung pflegte am 2.—3. Tage ihren Höhepunkt zu erreichen.

Wir gehen nun zur Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde über, die wir bei den einzelnen Hunden erhoben haben, wobei wir sie zweckmäßigerweise in Gruppen — nach Zahl der Injektionen — zusammenfassen, da sich aus der Anzahl der Injektionen auch eine gewisse Verschiedenheit im pathologisch-anatomischen Bilde der Leberveränderungen ergibt: Wir behandelten je zwei Hunde mit der gleichen Dosis. Zwei Hunde aus der ersten Versuchs-Serie müssen wir bei der Besprechung unberücksichtigt lassen, da sie aus äußeren Gründen nach dem Tode zu spät zur Sektion kamen und wir postmortale Veränderungen fürchten mußten, die uns das mikroskopische Bild beeinträchtigen konnten.

Wir töteten die Hunde meist 3—5 Tage nach der letzten subkutanen Injektion, sodaß gewöhnlich ein neuer Erweichungsherd in voller Ausbildung bei der Sektion sich vorfand. Sämtliche Tiere wurden durch intracardiale Formalininjektionen getötet, die Organe lebenswarm in Formalin fixiert und mikroskopisch verarbeitet. Insbesondere wurden Leberstückchen untersucht, die verschiedenen Teilen der Leber entnommen waren, regelmäßig auch solche aus der Gegend des Gallenblasenbettes. An Färbungen wurden angewandt: Hämalaun-, Eosin-, Sudan-, Giemsa-, van Gieson- und Glykogenfärbungen.

Erste Gruppe: Hund Nr. 1 und Hund Nr. 9.

Je 2 Injektionen zu 5 ccm (im ganzen also etwa 1 gr Papajotin pro Tier) in dreitätgigen Abständen.

Bei beiden Tieren fiel an der Leber schon makroskopisch auf, daß sie auffallend blutreich erschien und einen vergrößerten Eindruck machte. Verfettungsherde, Blutungen oder Nekrosen waren makroskopisch nicht zu erkennen.

Mikroskopischer Befund: Hund 1. Diffuse, fein-tropfige Leberparenchymzellenverfettung, zentral mehr als peripher. In einzelnen herdförmigen Bezirken, besonders in der Nähe der Gallenblase, finden sich peripher auch größere Fettkugeln, die das Protoplasma der Zellen z. T. vollständig ausfüllen. Die Verfettung in der Nähe des Gallenblasenbettes ist viel ausgedehnter als in den übrigen Leberabschnitten. Die Gallengangsepithelien sind sehr reichlich mit Fettröpfchen beladen, sodaß die Gallengänge bei schwacher Vergrößerung als intensiv rotgefärbte Ringe in die Augen fallen. Dies ist ein Befund, der nicht als pathologisch anzusprechen ist, er ist bei gesunden Hunden regelmäßig zu erheben. Die Kupfferschen Sternzellen sind insofern verändert, als ihre Kerne plump und wie geschwollen erscheinen. Sie enthalten auch an verschiedenen Stellen Fetteinlagerungen, auch nehmen sie bei Giemsafärbung eine auffallend dunkle Farbe an.

Gallenblase: Neben reichlicher Fettablagerung in den Epithelzellen, die auch hier einen normalen Befund darstellt, ist keinerlei krankhafter Befund zu erheben. (Die Fetteinlagerung in den Gallengangsepithelien soll nach Aschoff und Policard ein normaler Resorptionsvorgang sein.)

Hund 9: Befund im großen und ganzen derselbe, nur ist die Verfettung ausgeprägter. Kupffersche Sternzellen ohne sicheren krankhaften Befund.

Hund 3 und 4: Sie bekamen je eine Injektion zu 10 ccm, also 1 gr Pap. auf einmal, die doppelte Dosis der sonst üblichen. Außerdem waren es zwei kleine Terrierhunde, mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 5 Kilo, während die übrigen Hunde ein Durchschnittsgewicht von 10—12 Kilo hatten, sodaß diese Tiere etwa das vierfache von der üblichen Injektionsdosis auf einmal bekommen haben. Wir gaben diesen Tieren absichtlich eine so große Dosis, um zu beobachten, welche Veränderungen bei

subletal bezw. letalen Dosen an der Leber auftraten. Die Tiere boten bald nach der Injektion ein schweres Krankheitsbild, sie lagen zitternd und teilnahmslos da, berührten die vorgesetzten Speisen nicht, waren nicht zum Aufstehen zu bewegen, sodaß wir schon am Abend des ersten Injektionstages uns überlegten, ob wir die Hunde nicht töten sollten, da wir fürchteten, daß sie uns nachts sterben könnten. In der Tat wurde der eine Hund am nächsten Morgen tot aufgefunden, doch fanden wir ihn noch lebenswarm vor, sodaß wir bei sofort vorgenommener Sektion stärkere postmortale Veränderungen wohl ausschließen können. Hund 4 befand sich in agonalem Zustand, er hatte Untertemperatur. Er wurde deshalb getötet und die Sektion wie stets sofort angeschlossen.

Makroskopischer Befund: Bei beiden Hunden fiel der enorme Blutreichtum von Leber und Milz in die Augen. Beide Organe schienen dabei vergrößert. Makroskopisch waren sonst keine Veränderungen festzustellen. Außerdem waren bei beiden Hunden ausgedehnte subkutane Blutungen, sowohl im Bereich der Injektionsstelle, als auch in weiter Ausdehnung der Nachbarschaft festzustellen.

Mikroskopischer Befund: Da bei beiden Hunden gleichsinnig, gebe ich ihn für Hund 3 und 4 summarisch.

Nur vereinzelt kleine Fettröpfchen in den Leberzellen der peripheren Läppchenbezirke. Großtropfige Verfettung fehlt vollständig. Gallengangsepithelien enthalten wiederum reichlich Fett. Kernfärbung überall deutlich, Kupffersche Sternzellen schlank, ohne sicheren krankhaften Befund. Deutliche Hyperaemie in den kleinsten Gefäßen, sonst kein vom normalen abweichender Befund. Gallenblase: reichlich Fett in den Epithelzellen, aber kein pathologischer Befund.

Hund 5 und 8: Je 3 Injektionen zu 5 ccm in 3—4tägigen Abständen. Im ganzen pro Tier also ca. 1,5 gr Papajotin. Hund 5 war im ganzen 15 Tage im Versuch, Hund 9 19 Tage.

Makroskopischer Befund: Hund 5. Schon makroskopisch erschien die Leber deutlich vergrößert, gelblich verfärbt und von einzelnen gelblich-weißen Stippchen durchsetzt.

Mikroskopischer Befund: Klein- bis mittelgroßtropfige starke, größtenteils periphere Läppchenverfettung, daneben auch geringere zentrale Verfettung. In den unter der Leberkapsel gelegenen Be-

zirken, besonders aber im Bereich des Gallenblasenbettes, ist die Lipoidablagerung besonders reichlich, mittel- bis großtropfig, vorwiegend peripher. Diese Beobachtung, daß die Verfettung der Leberzellen in der Nähe des Gallenblasenbettes am stärksten ist, habe ich bei zahlreichen meiner Hunde immer wieder bestätigt gefunden. Sehr reichlich Lipoidablagerung in den Epithelien der Gallengänge. Kupffersche Sternzellen frei von Fett, ohne krankhaften Befund. Im inter- und intralobulären Bindegewebe reichlich Rundzellenanhäufungen. Weiter habe ich in der Nähe des Gallenblasenbettes 2 Stellen gefunden, bei denen es sich um das Bild der zentralen Läppchennekrose handelt. Der Befund war hier völlig der gleiche, wie er von Fischler mehrfach beschrieben ist. Auch in meinen Präparaten war in diesen Bezirken der zentralen Läppchennekrose die Fettarmut (Entfettung) der Leberparenchymzellen bemerkenswert. Die Leberzellen, soweit noch erkennbar, hatten hier einen pyknotischen Kern; zwischen ihnen waren zahlreiche neutrophile Leukocyten zu erkennen, auch in der Randzone dieser kleinen Nekroseherde. Die kleinen Gefäße sind in allen Schnitten stark erweitert und prall mit Blut gefüllt. Auch innerhalb dieser Gefäße ist der Reichtum an Leukocyten bemerkenswert, wohl aus Ausdruck einer Leukocytenverschiebung bezw. besonderer Verteilungsverhältnisse dieser Zellen innerhalb der Blutbahn.

An der Gallenblase sind bemerkenswerte Befunde zu erheben: In zahlreichen meiner Schnitte fand ich die normalen reichlichen Lipoideinlagerungen in den Epithelzellen der Gallenblase wieder. Bei sorgfältiger Durchsicht der Präparate fanden sich aber umschriebene Stellen, in denen der Lipoidgehalt der Epithelzellen im Vergleich mit der Nachbarschaft auffallend gering war. Ja, in einzelnen Zellen wurden diese normalen Einlagerungen völlig vermißt. An solchen Bezirken zeigte sich ferner eine Lockerung des epithelialen Zellverbandes, einzelne Epithelzellen fehlen sogar, sodaß kleinste Epithellücken bestanden. Hierbei handelt es sich meiner Meinung nach sicher nicht um artifizielle Veränderungen; Alle diese Stellen waren in der nächsten Nähe von Lymphfollikeln des bindegewebigen Stromas der Gallenblasenwand gelegen; zwischen den gelockerten Epithelzellen fanden sich hier an mehreren Stellen Lymphocyten, offenbar in Durchwanderung zwischen den

Epithelzellen begriffen. An 2 Stellen sah ich geradezu dichte Schwärme von solchen durchwandernden Rundzellen, zwischen denen sich hier und da, aber im ganzen sehr spärlich, auch einzelne Leukocyten mit gelapptem Kern befanden.

Aus der Betrachtung solcher Bezirke habe ich den Eindruck gewonnen, als ob es sich um Vorgänge handelt, die denjenigen nahestehen, die auch im Magen, besonders im Antrumgebiet, bei den gleichen Versuchstieren gefunden worden sind und bei denen es naheliegt, an eine toxische Schädigung der Epithelzellen als wesentliche Ursache der Defektbildungen zu denken. Freilich kann ich für die Stütze dieser Annahme nicht so beweisende Bilder bringen, wie sie für die Defektbildungen am Magen vorliegen. Und da sich weiterhin solche Bezirke entfetteter und gelockerter Epithelzellen und durchwandernder Rundzellen ausschließlich in der nächsten Nachbarschaft von Lymphfollikeln fanden, könnte auch die Möglichkeit erwogen werden, daß den Veränderungen des Oberflächenepithels die Durchwanderung der Rundzellen vorausgeht; diese könnte den Ausdruck einer Aktivierung der Lymphknötchen darstellen.

Hund 8: Die Verfettung ist etwas weniger ausgeprägt wie bei Hund 5, im übrigen deckt sich aber der Befund mit dem bei Hund 5 erhobenen. Auch bei diesem Tier habe ich unter zahlreichen Schnitten mehrere, aber nicht so viele Stellen in der Gallenblasenwand gefunden, die im einzelnen den soeben geschilderten entsprechen. Hier will ich ausdrücklich erwähnen, daß ich in beiden Fällen an den Gefäßen der Gallenblasenschleimhaut keinerlei Veränderungen gefunden habe.

Hund 6 und Hund 12: Die zwei Hunde waren am längsten in unserer Beobachtung. Der eine, Hund 6, bekam 8 Injektionen zu 5 ccm, im ganzen also etwa 4 gr Papajotin, der andere 12 Injektionen = 6 gr. Hund 6 war 2 Monate im Versuch, Hund 12 3 Monate. Beide Hunde magerten im Laufe der Behandlung stark ab, ihr Gewicht ging fast um die Hälfte des Ausgangsgewichtes zurück, trotzdem sie immer gut fraßen und erst in der letzten Zeit der Behandlung einen kranken Eindruck machten. Bei beiden Hunden trat zum Schluß der Behandlung eine stärkere Anaemie auf, die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörper-

chen war bei beiden stark beschleunigt. Bakteriologische Blutuntersuchung: Blut immer steril.

Makroskopischer Befund: Hund 6: Leber vergrößert, mit gelblich-weißen Stippchen.

Mikroskopischer Befund: Hund 6: Ausgedehnte, nach der Peripherie der Läppchen zu stärker werdende Verfettung der Leberzellen. Sehr reichliche Lipoidablagerung in den Epithelzellen der Gallengänge. Kupffersche Sternzellen ohne Befund. Keine Rundzellenanhäufungen.

Gallenblase: Reichlich Fett in den Epithelien; kein krankhafter Befund zu erheben.

Hund Nr. 12: Ausgesprochene Fettleber.

Mikroskopischer Befund: Ausgedehnte, großtropfige periphere Läppchenverfettung, wiederum am stärksten in der Nähe des Gallenblasenbettes. Geringgradige feintropfige Lipoidablagerung auch in den mittleren und zentralen Läppchenanteilen. Mäßig starke Lipoidablagerung in den Kupfferschen Sternzellen. Die Kerne der Kupfferschen Sternzellen erscheinen plump, wie geschwollen. Sehr reichlich Lipoidablagerung in den Epithelien der Gallengänge. Zahlreiche Rundzellenansammlungen im interlobulären Bindegewebe, ganz vereinzelt finden sich kleinere Blutungsherde mit mikroskopisch erhaltenen roten Blutkörperchen. Die kleinsten Gefäße sind auffallend weit und prall gefüllt.

Gallenblase: Mäßig starke Lipoidablagerung in den Gallenblasenepithelien.

Bei Durchsicht zahlreicher Präparate werden auch an verzelten Stellen wieder ganz die gleichen Veränderungen am Oberflächenepithel der Gallenblasenwand gefunden, wie sie oben beschrieben wurden. Auch hier finden sie sich stets nur an solchen Stellen, wo Lymphknötchen vorhanden sind; diese reichen mit ihren peripheren Abschnitten bis an das Epithel heran. Im Fettpräparat ist zu erkennen, daß auch in ihnen einzelne Zellen, die offenbar Bindegewebszellen sind, Fettkörnchen enthalten. Auch im bindegewebigen Stroma der Gallenblase sind solche fetthaltigen Bindegewebszellen vielfach anzutreffen. In den gelockerten Epithelzellen werden auch in diesem Falle wiederum die Lipoideinlagerungen teils völlig vermißt, teils sind sie spärlicher als in den gleichen Zellen der Umgebung. Daß ich dieses Phänomen

als Ausdruck der Entfettung deuten möchte, habe ich bereits erwähnt.

2. Vorbehandlung durch Terpentinabszeß.

In diese Gruppe gehören 2 Hunde (Nr. 10 und 11), die wir mit subkutanen Injektionen von Ol Tereb. behandelten. Wir gaben pro Tier und pro Injektion 2 ccm. Es bildeten sich am zweiten bezw. dritten Tag Schwellungen aus, die am 4.—5. Tag zu einem deutlichen Abszeß reiften. Die Temperatursteigerungen waren recht beträchtlich; es traten Fiebersteigerungen über 40 Grad auf. Die Hunde waren in ihrem sonstigen Allgemeinbefinden nicht wesentlich gestört, fraßen immer sehr gut und waren auch bei länger dauernder Behandlung, der eine davon war 40 Tage, der andere 60 Tage im Versuch, nicht so geschädigt, wie wir es bei den Papajotin-Hunden, die längere Zeit im Versuch standen, beobachteten.

Der makroskopische Befund war bei beiden Tieren der gleiche: Die Leber ist vergrößert, sehr blutreich (Hund 10 bekam im ganzen 5 Terpentin-Injektionen zu 2 ccm pro Injektion, war 40 Tage im Versuch, die Abstände zwischen den einzelnen Injektionen betrugen 7—10 Tage; Hund Nr. 11 bekam im ganzen 10 Terpentin-Injektionen zu 2 ccm pro Injektion, war 3 Monate im Versuch).

Auch der mikroskopische Befund stimmte bei beiden Hunden überein. Es fand sich sehr reichliche fein- bis mittelgroßtropfige Lipoidablagerung in den Leberparenchymzellen, schwächer im Zentrum und in den mittleren Teilen der Läppchen, stärker in den peripheren Partien. Sehr reichliche Lipoidablagerung zeigte sich in den Epithelien der Gallengänge. Die Kupfferschen Sternzellen erscheinen schlank, sind frei von Fett. Sehr reichliche Rundzellenansammlungen im intra- und interlobulären Bindegewebe, sowie um die Vena zentralis herum.

Gallenblase: Mäßig reichliche Lipoidablagerung in den Epithelien der Gallenblase. Defektbildungen des Epithels in der Gegend der Lymphfollikel ließen sich bei diesen beiden Tieren nicht feststellen.

3. Vorbehandlung mit Höhensonne.

Diese Gruppe umfaßt 4 Hunde (Nr. 13, 14, 16 und 17), die wir mit künstlicher Höhensonne (Original Hanau) bestrahlten. Wir

gingen so vor, daß wir den Rücken der Tiere rasierten und die Tiere zunächst am ersten Tag in 50 cm Hautabstand ½ Stunde lang bestrahlten (die Hundehaut erwies sich als sehr resistent gegenüber der Bestrahlung). Am darauffolgenden Tag wurde die Bestrahlung wiederholt, dann 2 Tage Pause, dann nochmals Bestrahlung an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, je 1 Std. in 30 cm Hautabstand. Darauf schalteten wir eine längere Pause von 14 Tagen ein, da die Haare der Tiere sehr rasch nachwuchsen, das Rasieren sich aber infolge der Hautveränderungen, die im Anschluß an die Bestrahlung aufgetreten waren, nicht möglich war und wir warten mußten, bis die Hauterscheinungen abgeklungen waren. Die Hautveränderungen bestanden zunächst in einer entzündlichen Rötung und oedematöser Schwellung, nur selten kam es zur Bildung von oberflächlichen Geschwüren, die wir indes zu vermeiden trachteten.

Wir können die Befunde dieser Hunde gemeinsam behandeln. Sie waren keineswegs so ausgeprägt, wie bei der bisher geschilderten Versuchsanordnung. Makroskopisch fiel bei sämtlichen Hunden der auffallende Blutreichtum der Leber in die Augen, wie ihn auch M. Levy beobachtet hat. Mikroskopisch zeigte sich das Leberparenchym an vielen Stellen frei von Fett, nur in einzelnen Bezirker war periphere feintropfige Fettablagerung zu erkennen. Großtropfiges Fett fehlte vollständig. Während in den übrigen Partien der Leber Fetteinlagerungen in den Parenchymzellen der zentralen Läppchenabschnitte nur ganz vereinzelt anzutreffen waren, ließen sich diese Veränderungen häufiger nachweisen wiederum in der Nähe des Gallenblasenbettes. Das ist eine Erscheinung, die mir bei allen meinen Versuchen aufgefallen ist, sodaß ich daraus auf besondere biologische Verhältnisse des dem Gallenblasenbett benachbraten Leberabschnittes schließen möchte. Ob es sich dabei nun im einzelnen um den Ausdruck einer besonderen Empfindlichkeit der hier gelegenen Leberzellen — eine Annahme, der ich nicht viel Wahrscheinleichkeit zuerkennen möchte — oder um die Folge besonderer Verhältnisse der Blutzirkulation handelt, vermag ich nicht zu entscheiden. Doch möchte ich die genannte Feststellung als bemerkenswert hervorheben.

Was sich an der Gallenblase fand, war bei diesen Tieren wenig. In allen Fällen zeigten sich — wie bei gesunden Hunden — die

Epithelien der Gallenblase reichlich mit z. T. auch größeren Fetttröpfchen durchsetzt, im subepithelialen Bindegewebe fanden sich regelmäßig Fettkörnchen enthaltende Bindegewebszellen. Herdförmige degenerative Veränderungen ließen sich in der gleichen Art, wie nun bereits mehrfach beschrieben, nur bei Hund 14, ganz vereinzelt auch bei Hund 17 nachweisen. Bei dem letzteren Versuchstier war ein größerer Reichtum dieser Bezirke an gelapptkernigen neutrophilen Leukocyten bemerkenswert, die zwischen den an Zahl immer noch das Feld beherrschenden Rundzellen erkennbar waren. Besonderes Augenmerk wurde auch bei diesen Tieren auf etwaige Veränderungen an den Blutgefäßen solcher Bezirke gerichtet; sie wurden aber stets vermißt. Auffallend war die oft auffallende Weite der hier gelegenen Lymphgefäße.

In den intrahepatischen Gallengangsepithelien reichlich Fetteinlagerung.

Kupffersche Sternzellen normal. Auffallend war bei allen diesen Hunden die starke Hyperaemie der kleinsten Gefäße, die ja schon makroskopisch im Blutreichtum der Leber zum Ausdruck kam.

Zusammenfassung:

Fasse ich die von mir erhobenen Befunde zusammen, so haben sich also bei allen Tieren, einerlei, ob die Vorbehandlung durch Terpentinabszeß, Papajotinabszeß oder Höhensonnenbestrahlung stattgefunden hatte, gleichsinnige Veränderungen an der Leber und an der Gallenblase ergeben. Diese Veränderungen waren umso hochgradiger, je länger die Vorbehandlung gedauert hatte. Nur bei den mit Höhensonne bestrahlten Tieren waren die Veränderungen im Vergleich zu den Abszeß-Tieren gering. Die wesentlichen Veränderungen, die ich fand, bestanden in oft hochgradiger Verfettung der Leberzellen, teils im Sinne einer peripheren Fettinfiltration, teils aber auch im Sinne zentraler Läppchenverfettung. Hier und da wurden auch zentrale Läppchennekrosen beobachtet, und in solchen Bezirken konnte ich dann hinsichtlich der Verfettung die gleiche Feststellung machen wie z. B. Fischler und Hjärre: daß nämlich im Bereich der zentralen Läppchennekrose und deren nächster Umgebung noch erhaltene Leberzellen meist frei von Lipoideinlagerungen sind. Diese Beob-

achtung wird meist im Sinne einer Entfettung gedeutet, die, worauf kürzlich auch von Kuczynski hingewiesen worden ist, dem Zerfall der Leberzellen zeitlich vorausgeht. Auch an dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, daß alle diese Veränderungen am stärksten in den dem Gallenblasenbett benachbarten Leberpartien nachweisbar waren.

Neben der Verfettung der Leberzellen wurden bei zahlreichen Versuchstieren auch Fetteinlagerungen in den Kupfferschen Sternzellen beobachtet; freilich war dies kein regelmäßiger Befund.

Gleichsinnig zu bewertende Veränderungen konnten dann ferner an der Gallenblase meiner Versuchstiere festgestellt werden. Hier ist reichlicher Fettgehalt der Epithelzellen ein ebenso normaler Befund wie die Fetteinlagerungen in den Zellen der intrahepatischen Gallenwege. An einzelnen umschriebenen Stellen der Gallenblasenschleimhaut ließen sich degenerative Veränderungen der Oberflächenepithelien nachweisen. Es kommt hier zu herdförmiger Lockerung des epithelialen Zellverbandes. Solche Stellen zeichnen sich in den Fettpräparaten dadurch aus, daß hier die Fetteinlagerungen in den Epithelzellen spärlicher sind als in der Nachbarschaft, ja in einzelnen Zellen sogar völlig fehlen. Ich bin geneigt, diesen Befund mit der soeben erwähnten Fettarmut der Leberparenchymzellen im Bereich zentraler Läppchennekrosen in Parallele zu setzen, ihn ebenfalls auf Entfettung zurückzuführen und anzunehmen, daß diese Entfettung auch hier weiteren degenerativen Veränderungen bis zu völligem Zerfall dieser Gallenblasenepithelien vorausgeht. Im Bereich derartiger, entfetteter, in ihrem Zellverband gelockerter Epithelien lassen sich dann ferner mehr oder weniger zahlreiche Rundzellen erkennen, die offenbar in Durchwanderung durch das Epithel bezw. zwischen den Epithelzellen begriffen sind. Im Bereich solcher Bezirke, die ich ausnahmslos nur an solchen Stellen angetroffen habe, an denen sich dicht unterhalb des Epithels ein Lymphfollikel fand, kann es ferner zu kleinen Defektbildungen des Epithelüberzuges kommen. Wohl habe ich in der nächsten Nähe solch kleiner Defekte auch neutrophile Leukocyten im Bindegewebe und in den der Gallenblasenoberfläche zu gelegenen Abschnitten der Lymphfollikel, also entzündlich-reaktive Prozesse beobachtet; stärkere entzündliche Veränderungen aber habe ich nie gesehen.

Diese an der Gallenblase erhobenen Befunde scheinen mir besonders deshalb interessant, weil sie auch für die menschliche Pathologie der Gallenblase vielleicht nicht ohne Bedeutung sind. Schon mehrfach ist ja der Vermutung Ausdruck gegeben, daß es offenbar auch eine sterile Entzündung der Gallenblase gäbe. Ich glaube meine eigenen Beobachtungen nicht anders deuten zu können, als daß es hier tatsächlich auf dem Wege über primäre Epithelschädigungen bis zu umschriebenen Epitheldefekten zu steriler Entzündung der Gallenblasenwand gekommen ist. Und wenn es richtig ist, daß diese Veränderungen letzten Endes auf die toxische Wirkung von Zerfallsprodukten körpereigener Zellen zurückzuführen sind, so wird man diesem Moment auch in der menschlichen Pathologie der Gallenblase eine größere Beachtung schenken müssen neben den Faktoren, die bisher in erster Linie angeschuldigt worden sind, d. h. neben der Infektion und der Stauung. Das Moment der Dyskinesie, das für die so häufige Entstehung der Cholecystitis z. B. in der Schwangerschaft von K. Westphal nachgewiesen worden ist, soll nicht vernachlässigt werden; aber es scheint, um bei dem Beispiel der Schwangerschaft zu bleiben, doch die Frage berechtigt, ob neben der Dyskinesie nicht auch eine unmittelbare toxische Wirkung von Eiweißspaltprodukten, die in der Gravidität nachgewiesenermaßen in vermehrter Menge in der Blutbahn kreisen, in Betracht zu ziehen ist.

Auch für das Auftreten der Cholecystitis nach gallenblasenfernen Entzündungen sowie nach Infektionskrankheiten wird man m. E. in Zukunft nicht nur an eine Verschleppung von bakteriellen Keimen und an eine Wirkung bakterieller Toxine, sondern auch an die weitere Möglichkeit denken müssen, der ich nach meinen Beobachtungen neben den übrigen Faktoren eine Rolle durchaus zuschreiben möchte, daß die entzündlichen Veränderungen der Gallenblase nämlich eine Wirkung von der Blutbahn aus zur Wirkung kommender Zerfallsprodukte körpereigener Zellen sind.

Ebenso wird man für die so häufigen Leberveränderungen bei Infektionskrankheiten und entzündlichen Erkrankungen anderer Organe die gleichen Faktoren, nämlich die Zerfallsprodukte körpereigener Zellen mehr als bisher berücksichtigen müssen.

An dieser Stelle scheint es mir notwendig zu sein, darauf hinzuweisen, daß unser Organismus ja bei jeder Infektionskrankheit

mit derartigen Zerfallsprodukten geradezu überschwemmt wird. Das ist seit langem bekannt, und aus der negativen Stickstoffbilanz, aus dem oft erhöhten Reststickstoff und Aminostickstoff im Blut, oder auch aus der vermehrten Harnsäureausscheidung durch den Urin zu erschließen. Auch die physikalische Struktur der Plasmaeiweißkörper, als deren Ausdruck die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit dienen kann, steht nach unseren heutigen Kenntnissen in engster Beziehung zum Grade des Gewebszerfalls. Ein weiterer Maßstab für diese Größe, der klinisch gut verwertbar ist, stellt dann schließlich auch der sog. „peptolytische Index" von H. Pfeiffer dar, der aus dem Spaltungsvermögen des Blutserums einem Dipeptid gegenüber, nämlich dem Glycyl-Tryptophan, errechnet wird. Auch bei örtlich-entzündlichen Prozessen werden ebenfalls Zerfallsprodukte körpereigener Zellen in mehr oder weniger großer Menge in Freiheit gesetzt und in die Blutbahn resorbiert, wie wir das aus den Untersuchungen von Kok, Starlinger, Löhr, Bürger und Grauhahn, Königsfeld, Kroetz und anderen wissen. Im allgemeinen pflegt man bei der Frage nach pathogenetischen Zusammenhängen krankhafter Erscheinungen diesen Zerfallsprodukten in der Klinik nur geringe Bedeutung zuzuerkennen im Vergleich zu Bakterien und ihren Giften. In Zukunft aber wird man sie mehr in Rechnung stellen müssen, zumal wir wissen, daß solche Zellzerfallsprodukte starker Giftwirkung fähig sind. Daran sollte auch die Tatsache nichts grundsätzliches ändern, daß wir die Natur der giftig wirkenden Zellzerfallsprodukte heute noch nicht näher kennen. Sicher handelt es sich wohl um Eiweißspaltprodukte, vielleicht um Stoffe, die, wie bereits erwähnt, dem Histamin oder dem Cholin nahestehen.

Darin möchte ich das wesentliche meiner experimentellen Beobachtungen sehen, daß es hier unter Bedingungen, bei denen Bakterien und ihre Gifte und auch artfremdes Eiweiß keine Rolle spielten, offenbar unter dem hämatogenen Einfluß von Zerfallsprodukten körpereigener Zellen zu histologisch nachweisbaren Veränderungen an verschiedenen Organen gekommen ist, unter denen hier nur diejenigen der Leber und der Gallenblase berücksichtigt werden sollten.

Zum Schluß soll nur ganz kurz auf folgende Punkte hingewiesen werden: Nicht in allen, aber in einem Teil der Versuche sind auch Glykogenfärbungen in der Leber vorgenommen worden. Die Befunde werden in anderem Zusammenhang ausführlicher geschildert werden. Hier sei nur erwähnt, daß sich zwar in einer größeren Anzahl von Fällen nur sehr wenig oder garkein Glykogen in den Leberzellen nachweisen ließ, daß aber in anderen Fällen trotz gleichzeitig bestehender reichlicher Verfettung der Leberzellen reichlicher Glykogengehalt festgestellt werden konnte. In einem Teil meiner Fälle haben sich also in dieser Beziehung ganz die gleichen Verhältnisse ergeben, wie sie kürzlich von Popper und Wozasek in ihrer Arbeit: „Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber" beschrieben worden sind.

Schließlich sind von anderer Seite zu Lebzeiten meiner Versuchstiere auch Funktionsprüfungen der Leber angestellt worden. Bei einzelnen Tieren wurden hierüber fortlaufende Beobachtungen angestellt. Ueber die Ergebnisse sei hier nur soviel gesagt, daß die mit verschiedenen Methoden nachweisbaren Funktionsstörungen auch bei hochgradigster Verfettung der Leberparenchymzellen durchweg nur außerordentlich gering gewesen sind. Wohl zeigte sich Urobilin und Urobilinogen im Harn, aber die Leberfunktionsprüfung mit Bilirubin nach v. Bergmann-Eilbott lieferte stets ein normales Ergebnis. Ferner ließ sich in keinem Fall eine Vermehrung des Acetons und der β-Oxybuttersäure im Blut nachweisen.

Herrn Prof. Dr. Fr. Kauffmann spreche ich für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit sowie die Unterstützung bei ihrer Durchführung meinen aufrichtigen Dank aus.

Literatur.

v. Bergmann, G. und Gulecke: Berl. klin. Wo. 1908, Nr. 30, S. 1396.

Bürger, M., Grauhahn, M. Der postoperative Eiweißzerfall, sein Nachweis und seine Bedeutung. Klin. Wo. 1927, Nr. 36, S. 1716. Nr. 37, S. 1767.

Fischler F. und A. Hjärre. Ueber experimentelle zentrale Läppchennekrose der Leber. Grenzgebiete der Med. u. Chir. 40, S. 663, 1928.

Gassul: Experimentelle Studien über die biologische Wirkung des Quecksilberquarzlichts auf innere Organe. Strahlentherapie 9, 1919.

Hausmann, W.: Allgemeine Lichtbiologie und Lichtpathologie. Lehrbuch der Strahlentherapie. Herausgegeb. v. H. Meyer. Bd. I, 1925,

Kauffmann, Fr.: Experimentelles zur Gastritis-Frage. D. m. Wochenschrift 1929 Nr. 42 u. 43.

Königsfeld, H.: Stoffwechsel- und Blutuntersuchung bei Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Ztschr. f. klin. Med. 91, 1921.

Kok, Fr.: Ueber den Einfluß eines Entzündungsherdes auf das Blut. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 14, 220, 1921,

Kroetz, Chr. Die stofflichen Veränderungen, die den Einfluß von Hautentzündungen auf den Gesamtkörper zugrunde liege. Verh. d Detsch. Congr. f. inn. Med. 1925, S. 254.

Levy, M.: Einfluß ultravioletter Strahlen auf die inneren Organe der Maus. Strahlentherapie 9, 1919.

— Durch ultraviolettes Licht erzeugte histologische Veränderungen. Ztschr. f. klin. Med. 99, H. 4.

Löhr, H.: Die Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durch Reizstoffe. Ztschr. f. d. ges. exp. Med, 37, 1, 1922,

Meyer Fr.: Kombinierte Behandlung der malignen Diphtherie mit Diphtherie- und Streptokokkenantitoxin Höchst. D. m W. 1928, Nr. 6.

Naumann, H.: Das entzündliche und toxische Moment in der Pathologie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Arch. f. klin. Chirurgie 147, S. 66, 6 1927.

Pfeiffer, H.: Das Problem des Verbrühungstodes, Wien, 1913.

— Die Eiweißzerfallsvergiftungen. Krankheitforschung Bd. 1, S. 407, 1925.

Topper, H. und O. Wozarek: Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber. Wien. med. Wo. 1919, Nr. 14, S. 456,

Starlinger, W. und Frisch: Ztschr. f. d. ges. exp. Med, 24, 143, 1921.

Wätjen, J.: Zur Pathologie der Strahlenwirkung. Strahlentherapie Bd. 22, S. 579, 1926.

S. ferner Lubarsch, O. und J. Wätjen: Allgemeine und spezielle pathologische Histologie der Strahlenwirkung. Handb. d. ges. Strahlenheilkunde. Bd. 1, 2. Lief. S. 304.

Wendt und Weihrauch: Untersuchungen über die Wirkungsweise der Terpentinabzesse. Ztschr. f. klin. Med. 105, 736 1927.

Westphal, K.: Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Ztschr. f. klin. Med. 96, S. 22, 1923,

Lebenslauf.

Als Sohn eines deutschen Kolonisten wurde ich am 27. 11. 98 in Schönbrunn in der Krym, Rußland geboren. Ich besuchte bis zum März 1918 ein Gymnasium in Rußland, konnte infolge der Wirren in meiner Heimat erst im Januar 1920 nach Deutschland kommen, wo ich im Winter-Semester 1920 mit dem Studium der Medizin in Marburg begann. 1922 bestand ich in Marburg die ärztliche Vorprüfung, ging dann nach Freiburg und München, bestand im Juni 1925 in München meine ärztliche Prüfung.

Mein praktisches Jahr leistete ich an der Klinik von Romberg und an der inneren Abteilung des Krankenhauses Hyssen-Stiftung in Essen ab. Nach meinem praktischen Jahr wurde ich dort Assistenzarzt und blieb bis zum Oktober 1927 in Essen. Vom Oktober 1927 war ich als Volontärarzt an der Klinik v. Bergmann und vom 15. Januar 1929 bin ich an der Medizinischen Universitätspoliklinik Tübingen als erster Assistenzarzt tätig.

Gottlob Knittel.